

На правах рукописи



АНДРЕЕВА ВЕРА ВЛАДИМИРОВНА

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АДДУКТОВ
ЭТЕНТЕТРАКАРБОНИТРИЛОВ
С α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КАРБОНИЛЬНЫМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ**

1.4.3. Органическая химия

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2021

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Научный руководитель: **Насакин Олег Евгеньевич,**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Чугунова Елена Александровна,**
доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика, старший научный сотрудник;

Хонина Татьяна Григорьевна, доктор химических наук, старший научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория органических материалов, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Защита состоится 1 октября 2021 года в 10 ч. на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <http://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=366161>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К.Маркса, д. 68, КНИТУ, ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: gulia_nn@yahoo.com.

Автореферат разослан _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Нугуманова
Гульнара Наиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В связи с развитием резистентности бактерий к существующим фармацевтическим субстанциям перед современной органической и медицинской химией стоит задача поиска новых синтетических платформ для альтернативного получения биологически активных соединений (БАВ).

Наибольший интерес представляют нитрилы, применяемые в медицинской практике. Так к 2010 году в практику было внедрено порядка 30 нитрилсодержащих медицинских препаратов (НМП) и 20 находятся на стадии клинических исследований. Большинство НМП являются ароматическими, при этом алифатические, алкен- и азотсодержащие нитрилы встречаются реже.

В связи с вышеуказанным, мы считаем органические полинитрилы перспективной платформой для синтетически простого получения полифункциональных карбо- и гетероциклических производных и их расширенных испытаний на разного рода активность.

В обзорных работах Литвинова В.П., Фатиади А., Зефирова Н.С., Раппопорта З., Насакина О.Е., Каюкова Я.С. и Ершова О.В., посвященных полицианосодержащим соединениям, показано, что наиболее распространенными и удобными реагентами для синтеза карбо- и гетероциклических систем являются 1,1,2,2-тетрацианоуглероды, в число которых входят и тетрацианоэтилен (ТЦЭ) и его аналоги. Следует отметить то, что многие реакции на их основе препаративны и протекают в одну стадию. Согласно другим литературным источникам, полицианосодержащие карбо- и гетероциклы, синтезированные на основе ТЦЭ и его аналогов, обладают высокой биологической активностью. Поэтому нам представлялось интересным изучение реакционной и биологической активности аддуктов этен(этан)карбонитрилов с карбонильными соединениями, которые преимущественно представляют собой полифункциональные циклические соединения, которые можно с легкостью в дальнейшем модифицировать. Данные соединения могут найти применение в тонком органическом синтезе, и в производстве лекарственных препаратов.

Степень разработанности темы исследования. Карбонитрильные органические соединения и препараты на их основе, уже нашли применение в химии и медицине. Например, согласно данным Национального института рака (США) самым активным из всех известных противоопухолевых средств является цианоморфолиноадриамицин ($LC_{50}=10-12,7M$). При этом нецианированный аналог имеет в 100 раз меньшую активность. Известна противотуберкулезная, противомаларийная активность этих соединений, так они хорошо проявили себя как полупродукты для противораковых антибиотиков (тойокомицин, туберцидин), проявили себя как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Но полный потенциал поликарбонитрилов еще не раскрыт.

Цель и задачи исследования. Разработка препаративных методов синтеза новых органических поликарбонитрилов (в первую очередь аддуктов

этенкарбонитрилов с карбонильными соединениями), исследование свойств и биологической активности синтезированных соединений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы конкретные **задачи**:

1. Найти и синтезировать классы реакционноспособных органических цианосодержащих карбо- и гетероциклов (в том числе и на основе природных соединений), обладающих высокой биологической активностью;
2. Изучить реакционную способность ТЦЭ по отношению к 2,4-диоксабутаноатам и гидразонам α,β -непредельных альдегидов;
3. Исследовать реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (ОАТ) с непредельными карбонильными соединениями и гидробензамидами;
4. Найти условия иммобилизации синтезированных соединений на поверхность детонационных наноалмазов (ДНА);
5. Проанализировать результаты изучения биологической активности цианосодержащих карбо- и гетероциклов и выявить зависимость «структура – свойство» в данном ряду соединений.

Научная новизна. В ходе диссертационного исследования осуществлен синтез 37 новых полифункциональных органических соединений.

Выявлены новые направления реакций тетрацианоэтилена с гидразонами α,β -непредельных альдегидов с образованием необычных продуктов [2+2] циклоприсоединения.

Исследованы реакции тетрацианоэтилена с 2,4-диоксобута-ноатами, в результате которой была обнаружена новая перегруппировка с миграцией дицианометиленовой группы в интермедиате и найден способ получения метиловых эфиров 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты. Последние имеют богатое функциональное обрамление и выгодно отличаются от других карбонитрильных органических соединений высокой растворимостью, как в воде, так и в большинстве органических растворителей, что необычно и очень важно для БАВ.

Изучены реакции оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с непредельными альдегидами, в частности в результате каскадных превращений, включающих реакцию Михаэля и последовательные циклизации типа Торпа-Циглера, получена сложная конденсированная структура – продукт взаимодействия с оротовым альдегидом, который является предшественником витаминоподобной оротовой кислоты.

Изучена возможность нековалентной иммобилизации полученных соединений на поверхность ДНА, что мы связываем с их нитрильным функциональным обрамлением и, следовательно, высокой адгезией.

В результате испытаний на различные виды биологической активности найдены вещества-лидеры с активностями на уровне эталонов. В результате анализа «структура – свойства» сделано предположение о существовании новой фармакофорной тетрацианоэтильной группе.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны препаративные методики синтеза неописанных ранее аддуктов этентетракарбонитрилов с α,β -

непредельными карбонильными соединениями и изучена их биологическая активность, в том числе антипролиферативная, антимикробная, анальгетическая и жаропонижающая. Исследована их адсорбционная способность на поверхность детонационных наноалмазов.

Отобраны вещества–лидеры, синтезированные в ходе диссертационного исследования, которые могут быть рекомендованы для дальнейшей модификации, испытаний биологической активности и фармацевтической разработки, что обуславливает практическую значимость результатов исследования.

Методология и методы диссертационного исследования. В научном исследовании использовался широкий спектр классических методов органической химии и выделения продуктов реакции. Строение полученных соединений подтверждено современными методами установления структуры, чистоты и состава: тонкослойная хроматография, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -, масс-спектропии, элементный и рентгеноструктурный анализы. Оценка антипролиферативной активности проводилась по методике «NCI-60 One-Dose Screen» и МТТ-теста, противомикробная активность – по руководству Р.У. Хабриева, [М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005], анальгетическая и жаропонижающая активности – по руководству под редакцией А.Н. Миронова [М.: Гриф и К, 2012].

Положения выносимые на защиту:

1. Альтернативное литературным данным направление реакции гидразонов α,β -непредельных альдегидов с ТЦЭ, не приводящее к продуктам классической реакции [2+4] циклоприсоединения;
2. Новая перегруппировка в синтезе метиловых эфиров 3-ацил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновых кислот;
3. Найденная каскадная реакция с образованием конденсированного полигетероциклического соединения, протекающая во взаимодействии 1-(2-оксоциклогексан)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с оротовым альдегидом, включающая в себя конденсацию Михаэля и ряд внутримолекулярных циклизаций по типу Торпа-Циглера;
4. Установленные взаимосвязи строения и биологической активности синтезированных веществ, а также выбор перспективных соединений для дальнейших фармакологических испытаний и последующей фармацевтической разработки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 (1.4.3.) Органическая химия, п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и паспорту специальности 14.04.02 (3.4.2.) Фармацевтическая химия, фармакогнозия, п. 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

Личный участие автора в получении научных результатов заключается в анализе научной литературы, планировании, подготовке и выполнении экспериментальных исследований, обсуждении полученных результатов и оформлении их в виде научных публикаций.

Степень достоверности результатов. Достоверность экспериментальных данных была подтверждена комплексом современных методов исследования: ТСХ, инфракрасная, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрия, элементный анализ, а также рентгеноструктурный анализ монокристаллов для однозначного установления структуры и пространственного строения синтезированных соединений.

Апробация результатов. Результаты исследований доложены на кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2016), Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016, 2019), XIII Международной / XXII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2017, 2019), Международной молодежной научной конференции «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2018), Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2019), 7-ой Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2018» (Воронеж, 2018).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 28 научных работах: 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, 1 патент на изобретения, 1 монография, 19 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, экспериментальной части, основных результатов и выводов и списка цитируемой литературы.

Общий объем диссертационной работы 131 стр. машинописного текста, включает 79 схем, 10 рисунков, 8 таблиц. Список литературы включает 177 источников.

Благодарность. Автор выражает искреннюю признательность и безмерную благодарность: научному руководителю доктору химических наук Насакину Олегу Евгеньевичу, кандидату фармацевтических наук, доценту Марьясову Максиму Андреевичу и кандидату химических наук, доценту Еремкину Алексею Владимировичу, за активное участие в обсуждении и интерпретации экспериментальных результатов, всестороннюю помощь и поддержку, коллегам и друзьям.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез и свойства карбонитрилов, полученных на основе этенкарбонитрилов и карбонильных соединений

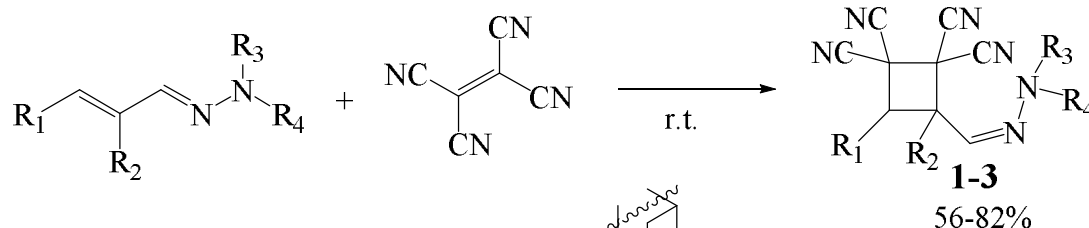
В главе приводится обзор литературы по синтезу и свойствам 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и 2-арилиденмалоно-нитрилов, а также по свойствам и применению детонационных наноалмазов.

Глава 2. Синтез и свойства аддуктов этентетракарбонитрилов с α,β -непредельными карбонильными соединениями

Синтез аддуктов тетрацианоэтилена с карбонильными соединениями

С целью получения БАВ была проведена серия опытов по взаимодействию различных гидразонов α,β -непредельных альдегидов с ТЦЭ. Неожиданно, вместо продуктов классической реакции [2+4] циклоприсоединения, приводящей к циклогексанам, содержащим вышеуказанный фрагмент, нами были получены 3-((R-гидрозоно)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **1-3** - продукты [2+2] циклоприсоединения, что подтверждается данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, масс-спектрологии и рентгеноструктурного анализа (рис. 1-2).

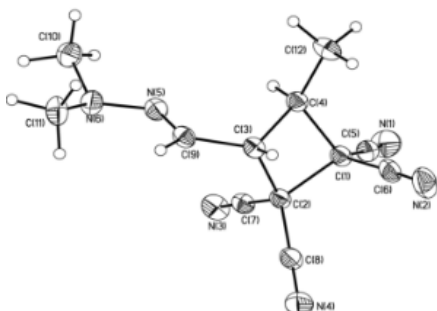
Схема 1



1: $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{Me}$; $\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (**a**); $\text{R}_1+\text{R}_2=$

2: $\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{Ph}$; $\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (**a**); $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (**б**); $\text{R}_1=2\text{-Me-Pent-2-en} + \text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{H}$ (**в**).

3: $\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{C(S)NH}_2$ (**a**).



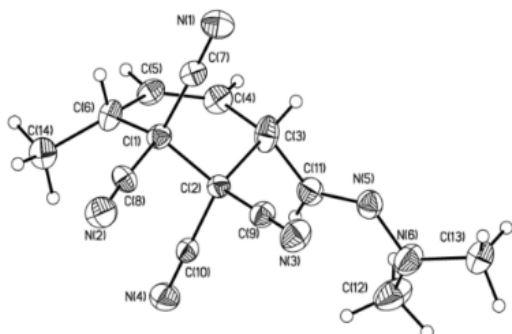
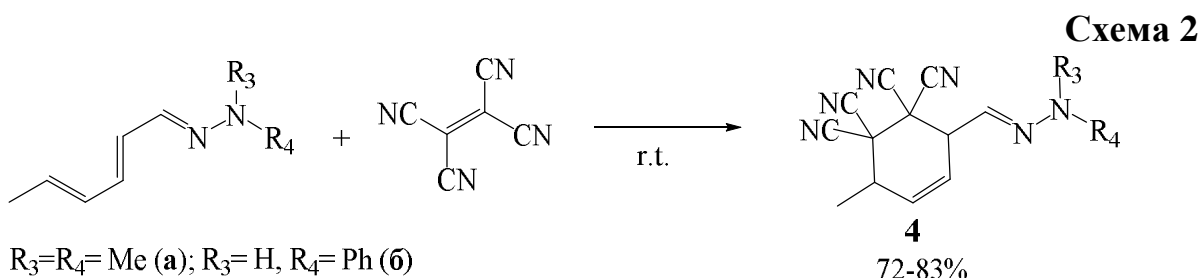
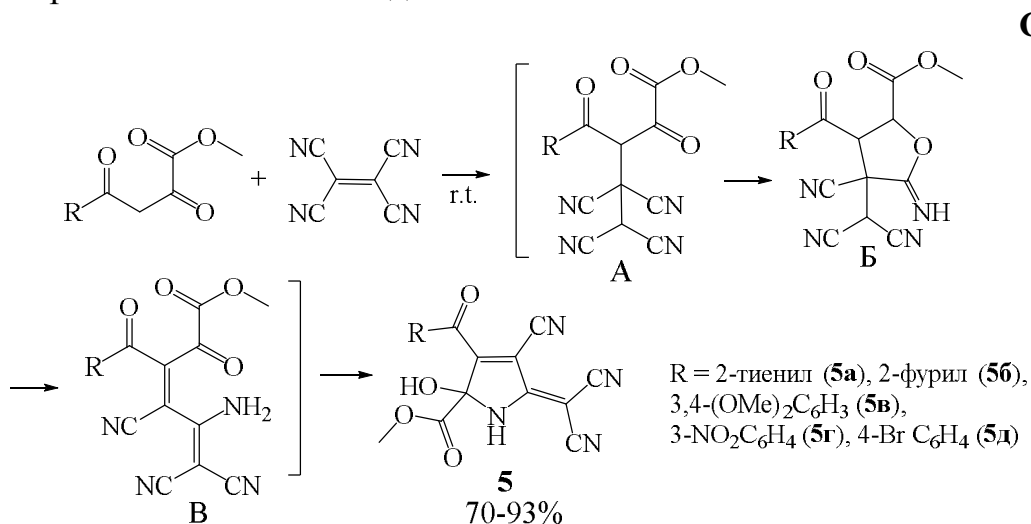


Рис. 3 Молекула соединения **4a**

В ИК спектрах соединений **1-4** присутствуют полосы поглощения сопряженных цианогрупп ($2254-2211\text{ см}^{-1}$) и связей $C=N$ ($1734-1642\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР 1H сигналы протона NH в соединениях **2** проявляются при 11.77–10.64 м.д., **3a** – 8.62, **4б** – 10.57 синглетом. Спектры ЯМР ^{13}C характеризуются наличием четырех сигналов атомов углерода цианогрупп в области 114.8–102.7 м.д.

**Взаимодействие этилентетракарбонитрила
с метиловыми эфирами 2,4-диоксобутановых кислот**

Нами было исследовано неизученное ранее взаимодействие ТЦЭ с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот, приводящее к метиловым эфирам 3-ацил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновых кислот **5a–д**.



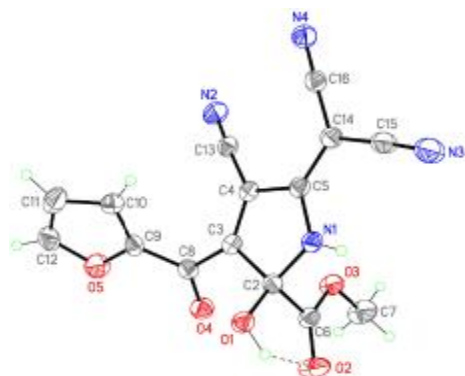


Рис. 4 Молекула соединения **56**

В начале, по нашему мнению, происходит присоединение по типу реакции Михаэля ТЦЭ к метиловым эфирам пировиноградных кислот по енолизированному CH_2 -фрагменту. Далее возникающий интермедиат А переходит в 2-иминофуран Б, который перегруппировывается с миграцией дицианометильной группировки в интермедиат В, с последующей внутри-

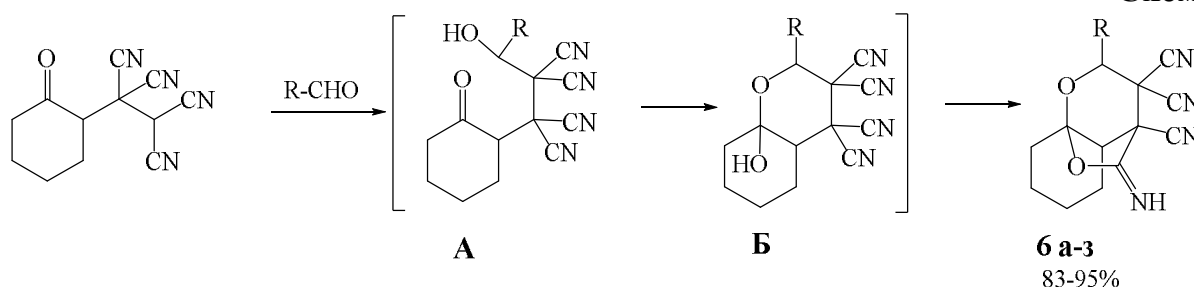
молекулярной циклизацией групп $\text{C}=\text{O}$ и NH_2 до целевых пирролов.

Полученные нами производные пиррола могут представлять интерес в плане их биологической активности.

Взаимодействие 4-оксоциклогексил-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с альдегидами

Ранее было установлено, что 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы с акролеином образуют 4-формил-3-циклопентен-1,1,2-трикарбонитрилы. Мы изучили реакции 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с кротоновым и коричным альдегидами, 2-фурилакролеином, *R*-(-)-миртеналем, алкиналами. Общим структурным элементом образующихся соединений **ба-з** является фрагмент 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4-(2Н,4аН)-трикарбонитрила.

Схема 4



$\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ (**а**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ (**б**), 2-Fu- $\text{CH}=\text{CH}$ (**в**), $\text{C}_4\text{H}_9\text{-CCH}$ (**г**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CCH}$ (**д**), 5- NO_2 -2-Fu- (**е**), 6-F-4-охо-3-(4*H*-chromene)- (**ж**), mirtenal- (**з**)

Реакции протекают по схеме конденсации CH -кислоты с карбонильным соединением. Образующийся карбанион, вероятно, атакует атом углерода альдегидной группы (нуклеофильное присоединение), образующийся полупродукт (А) циклизуется по карбонильному атому циклогексанона с образованием интермедиата Б. При дальнейшей внутримолекулярной циклизации по Торпу-Циглеру цианогруппы по OH -группе образуются соответствующие диоксатрициклокарбонитрилы **ба-з**.

Строение соединений **ба-з** определено методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а **ба**, **бв** и **бз** также РСА. В ИК спектрах соединений для фрагмента 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-трикарбонитрила зафиксированы полосы поглощения NH ($3434\text{--}3280\text{ см}^{-1}$),

$C\equiv N$ групп ($2254\text{--}2243\text{ см}^{-1}$), связи $C=N$ ($1723\text{--}1714\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР 1H сигналы протона $C=NH$ проявляются при $9.89\text{--}9.74$ м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют три пика атомов углерода цианогрупп в области $113.10\text{--}110.11$ м. д. и сигналы атома углерода $C=NH$ в области $156.04\text{--}149.87$ м. д.



Рис. 5 Молекула соединения **6а**

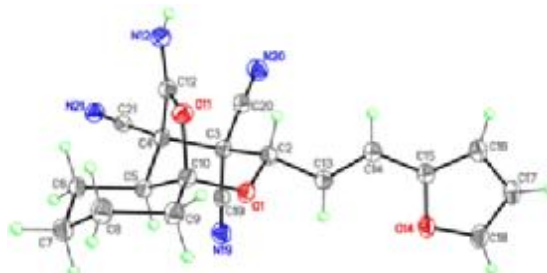


Рис. 6 Молекула соединения **6в**

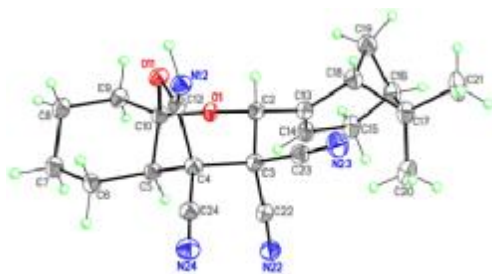


Рис. 7 Молекула соединения **6з**

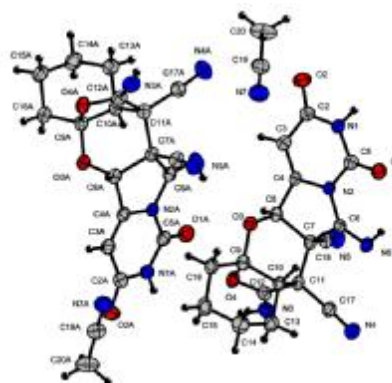
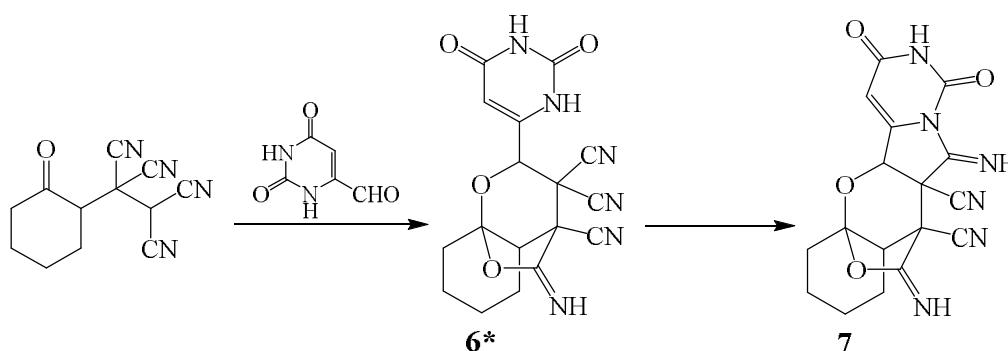


Рис. 8 Молекула соединения **7**

Каскадная реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетра-карбонитрила с оротовым альдегидом не прекращается на стадии иминодиоксатрицикла (**6***). Дальнейшие превращения протекают по свободной цианогруппе в положении 8 и имидной группе пиримидина с образованием необычного полициклического соединения **7**.

Схема 5

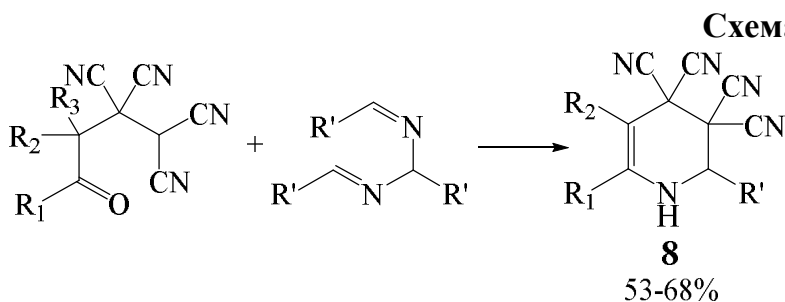


Структура новых соединений подтверждена данными 1H , ^{13}C -ЯМР-, ИК-, масс - спектроскопии.

Взаимодействие 4-оксоциклогексил-1,1,2,2-тетракарбонитрила с 1,3,5-тризамещенными 2,4-дiazапента-1,4-диенами

Для систематического изучения биологической активности цианосодержащих гетероциклов и выявления связей «строение–свойство» нами

были получены реакцией ОАТ с 1,3,5-тризамещенными 2,4-дизапента-1,4-диенами (Каюков Я.С.) перспективные 1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы **8** (**8а**, **8б**, **8в** получены впервые).



$R_1+R_2 = (\text{CH}_2)_4$; $R' = 2\text{-Thien (a)}$, $i\text{-Pr (б)}$, 2-Cl-6-FPh (в) ,
 4-MeOPh (г) , $3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{Ph (д)}$, 2-Fu (е)

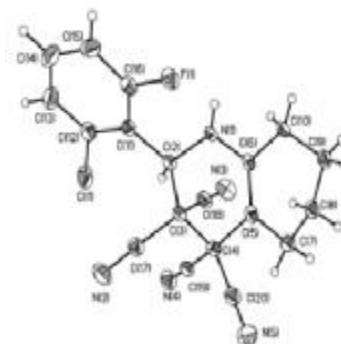
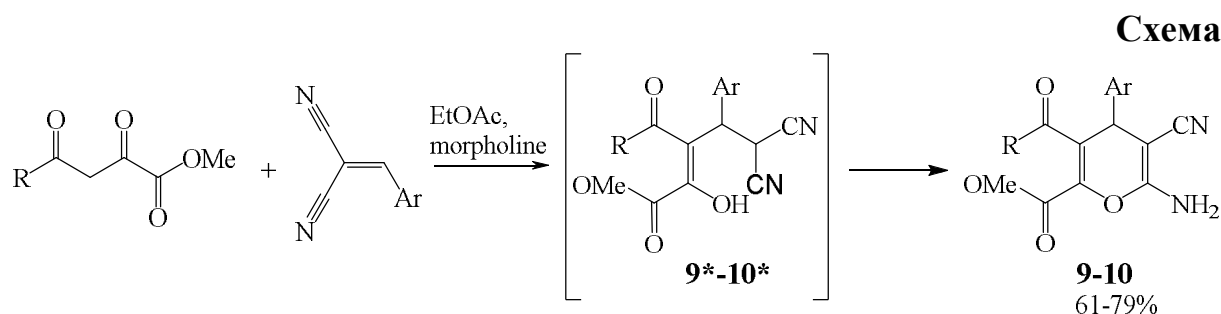


Рис. 9 Молекула соединения **8в**

Структура новых соединений подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-, ИК-, масс - спектроскопии и РСА (**8в**).

Взаимодействие 2-арилденмалонитрилов с метил 2,4-диоксобутаноатами

С целью изучения изменения направленности биологической активности при введении в структуры нитрильных групп нами синтезированы полифункциональные цианосодержащие пираны. (Метил 3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4H-пиран-2-карбоксилаты, по методике, описанной ранее в работах Шевердова В.П. и других.)



$\text{Ar} = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (**9**), $4\text{-MeOCOC}_6\text{H}_4$ (**10**); $\text{R} = \text{CH}_3$ (**9а**, **10д**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**9б**, **10а**), 2-Fu (**9в**, **10в**), 2-Thienyl (**9г**, **1г**), $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**10б**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**10е**)

Образование пиранов, вероятно, идет через электрофильное присоединение по метиленактивному звену и образование промежуточного метил 4-арил-3-ацил-5,5-дициано-2-оксопентаноата **9*-10***, который затем претерпевает внутримолекулярную циклизацию.

В ИК-спектрах полученных соединений **9-10** имеются полосы валентных колебаний $\text{C}\equiv\text{N}$ ($2203\text{--}2190\text{ см}^{-1}$), NH_2 ($3471\text{--}3206\text{ см}^{-1}$), а также, сложноэфирной $\text{C}=\text{O}$ группы при $1741\text{--}1706\text{ см}^{-1}$.

В ЯМР ^1H -спектрах кроме сигналов ароматических протонов ($7.97\text{--}6.59$ м. д.) и аминогруппы ($7.30\text{--}6.38$ м.д.), присутствует синглет метинового протона при $4.63\text{--}4.42$ м. д. Иные – регистрируются в ожидаемых областях. В спектрах

ЯМР ^{13}C соединений сигналы карбонитрила проявляются при 118.53–105.49 м.д.

Иммобилизация синтезированных соединений на поверхность детонационных нанодиазмов

Нами показано, что цианогруппа из-за своей наивысшей адгезии к различным поверхностям и биологическим средам может быть использована для нового, нековалентного связывания с ДНА.

Посадку веществ осуществляли механохимическим методом. Процент адсорбции на поверхность ДНА указан в таблице 1. Как образцы сравнения были использованы такие БАВ, как ацетилсалициловая и аскорбиновая кислоты и кофеин.

Согласно полученным результатам, лучше адсорбируются на нанодиазмы циклобутаны, иминодиоксатрициклы и хинолины.

Таблица 1. Процент адсорбции синтезированных веществ на поверхность ДНА

Соединение	Процент адсорбции, %	Соединение	Процент адсорбции, %
1а	10,1	6г	13,6
1б	11,7	6д	14,8
2а	12,3	6е	11,2
2б	8,7	7	17,3
2в	7,0	8а	13,5
2г	9,9	8б	13,7
3а	14,7	8в	12,1
4а	8,3	9а	11,0
4б	7,5	9б	10,7
5а	5,5	9в	12,3
5б	5,2	9г	11,6
5в	7,3	10а	10,3
5г	4,7	10б	9,2
5е	5,0	10в	8,3
6а	4,1	10г	9,9
6б	4,2	10д	10,3
6в	3,6	10 е	10,7
Ацетилсалициловая кислота¹	4,7	Кофеин¹	2,5
Аскорбиновая кислота¹	3,9		

Примечание: ¹ - Коммерческие реактивы

Согласно полученным результатам, лучше адсорбируются на нанодиазмы циклобутаны, иминодиоксатрициклы и хинолины.

Глава 3. Биологическая активность

Антипролиферативная активность

Антипролиферативная активность цианозамещенных соединений исследована в Национальном институте рака (США). Для исследований использовали модель *in vitro*, позволяющую стандартизировать условия эксперимента для повторяющихся серий по методике "NCI-60 One-Dose Screen". Результаты исследования приведены в таблице 2.

Обнаружено, что из соединений, исследованных на противоопухолевую активность, веществом-лидером является циклобутан **3а**.

Наибольшую активность соединение **3а** проявляет в отношении клеток лейкемии. Среднее значение ингибирования данных линий составляет 88.4%, максимальное – 95.4% (SR). Несколько уступает ему **2б**. среднее значение ингибирования клеток лейкемии составляет 71.2%.

В серии полученных в работе пирролов наиболее высокое цитотоксическое действие проявило соединение **5д** по сравнению с препаратом цисплатин.

Более высокой активностью, чем у препаратов бусульфан и цисплатин, среди синтезированных иминодиоксатрициклов обладают соединения с кратной связью и алкильными радикалами **6г** и **6е**. Следует отметить соединение **6з**, содержащее остаток миртеналя, которое проявляет высокую активность, превышающую таковую препаратов сравнения, в отношении клеточных линий рака почек.

Так же хороший результат показал замещенный тетракарбонитрил **8а**, который наиболее активен по отношению клеток лейкемии. Среднее значение ингибирования данных клеточных линий составляет 74,91%, а максимальное 98,88% (SR).

Таким образом, введение карбонитрильного фрагмента в молекулу позволяет получать соединения подавляющие рост и дифференциацию раковых клеток.

Антимикробная активность 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4,-тетракарбонитрилов

Была исследована активность синтезированных соединений на грамотрицательные бактерии (кишечная палочка (E. Coli 25922 ATCC)) и грамположительные бактерии (золотистый стафилококк (St. Aureus 65338P ATCC)).

Минимальная подавляющая концентрация для полученных соединений по отношению к обоим штаммам во всех случаях составила 1000 мкг/мл, что свидетельствует об отсутствии выраженной активности (табл. 3).

Таблица 2. Антипролиферативная активность синтезированных соединений

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий, %								
	Лейкоза (6 линий)	Рака легких (9 линий)	Рака толс- той кишки (7 линий)	Рака голов- ного мозга (6 линий)	Меланомы (9 линий)	Рака яичников (7 линий)	Рака почек (7 линий)	Рака простаты (2 линии)	Рака молочной железы (6 линий)
1a	-	11,5±1,34	-	-	14,11±1,56	-	15,64±1,13	10,34±1,15	-
1б	14,18±1,41	12,19±1,12	-	-	-	-	14,13±1,33	-	-
2a	37,44±5,81	25,31±4,67	30,95±4,53	26,98±1,19	55,03±3,56	23,89±5,27	39,03±2,97	22,20±1,95	20,71±2,83
2б	71,20±6,14	44,81±5,87	52,52±4,84	36,93±4,83	49,39±5,24	32,81±2,44	43,08±5,61	39,35±4,31	41,28±5,73
2в	17,95±1,21	12,46±1,77	-	10,33±1,35	18,73±1,69	-	15,65±1,96	20,68±1,62	15,09±1,94
2г	13,84±1,90	16,28±1,53	15,83±1,73	13,68±1,52	35,22±5,60	35,05±6,27	24,36±5,16	27,83±6,38	25,81±1,54
3a	88,40±1,97	71,93±5,66	51,16±6,83	17,94±2,85	21,74±4,78	34,90±1,56	32,56±4,37	23,37±3,11	30,80±5,92
4a	21,75±4,36	35,01±,80	13,80±1,11	19,75±1,59	19,72±1,78	15,02±1,95	-	16,77±3,56	19,28±3,79
4б	23,84±4,54	18,92±4,06	20,26±5,12	14,45±1,73	24,86±3,68	34,72±4,91	27,52±6,24	14,77±2,56	24,44±1,87
5a	-	11,72±2,01	-	12,38±1,56	-	-	10,33±1,16	-	12,58 ±1,98
5в	26,11± 3,25	-	-	-	18,25±1,65	-	13,26 ±2.03	23,12±2,42	10,92 ±1,09
5г	17,35 ±1,85	14,92 ±1,15	-	12,59±2,18	13,15±4,32	14,80 ±2,24	19,07±1.27	15,56 ±1,03	-
5д	17,09 ±1,92	14,46 ±3,06	-	24,27±2,64	14,11±1,35	18,91±1,43	28,31±5.07	16,91 ±3,11	17,48 ±1,48
5е	-	16,19 ±1,84	-	-	12,70±1,74	10,87±0,69	33,21±6.94	-	13,23 ±2,64
6г	31,82±2,02	12,10±1,53	-	-	12,17±1,21	-	-	10,84±1,81	-
6д	21,13±1,03	23,47±1,49	12,04±1,69	12,47±1,01	19,18±1,16	14,47±1,51	-	19,01± 1,94	11,56± 1,64
6е	15,96±1,29	29,42±1,88	-	-	-	-	-	21,60± 1,49	14,85± 1,14
6ж	14,65 ±1,15	-	-	-	10,71±1,24	-	-	-	16,83± 1,79
6з	18,45 ±1,82	11,46±1,49	11,20±1,48	16,34±1,29	15,89±1,79	12,69 ±1,91	36,77±1.09	13,20 ±1,88	13,73 ±1,22
7	18,42 ±1,17	25,96±1,01	-	-	12,31±1,58	-	-	-	11,33 ±1,54
8a	74,94±3,80	43,98±3,05	53,86±3,51	11,48±1,08	26,47±1,12	57,04±3,05	29,10±2,24	-	43,22±2,35
8б	53,75±3,48	29,17±2,54	31,07±2,68	-	13,31±1,45	40,54±2,69	31,57±2,52	-	23,51±2,06
Гидрокси- карбамид¹	35,01±5,62	32,76±3,26	26,17±2,65	39,42±4,01	33,76±6,22	38,97±6,40	46,50±10,86	35,35±7,95	41,20±18,43
Бисульфан²	-	-	-	-	18,80±1,98	-	-	-	-
Цисплатин³	-	32,1±2,15	-	13,90±1,31	14,2±1,10	26,90±1,87	18,10±1,72	19,90±2,05	10,90±1,03
Дакарбазин⁴	36,15±1,95	20,78±1,55	3,42±1,41	6,92±1,22	12,63±1,65	14,46±1,42	26,30±1,81	5,65±1,18	15,00±3,33

Примечание: ¹- субстанция - порошок 100,0, ООО «Натива», ²- субстанция- порошок 0.5, Фармакон, ³- лиофилизированный порошок для инъекций 0,01, ООО «Лэнс-Фарм», ⁴- «Dasine», пор. для р-ра для парентер. примен. 200,0, Lipomed AG

Таблица 3. Противомикробная активность соединений

Соединение	<i>St. aureus 6538P ATCC</i> МПК, мкг/мл	<i>E. coli 25922 ATCC</i> МПК, мкг/мл
8г	1000	1000
8д	>1000	1000
8е	1000	500
Диоксидин¹	62	62
Мирамистин²	125	125

Примечание: ¹ – раствор для в/в 0.5, АО «Валента Фарм», ² – раствор для м/п 0,01, ООО ИНФАМЕД

Анальгетическая и жаропонижающая активность метил -3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4Н-пиран-2-карбоксилатов

Соединения **10** были исследованы на анальгетическую активность. Результаты исследований приведены в таблице 4.

Было установлено, что замещенные 5-цианопираны могут стать предшественниками новых лекарственных средств с обезболивающим, антипиретическим и иммунодепрессивным действием.

Антипролиферативная активность кандидатов в субстанции (КС) с наноалмазами

Было проведено экспериментальное исследование антипролиферативной активности соединений **3а**, **7** и **8б** в отношении опухолевых клеток человека из коллекции АТСС (табл. 5).

Из представленных соединений наибольшую активность и специфичность в отношении опухолевых клеток проявило соединение **7**.

В отношении всех опухолевых клеточных линий соединение **8б** проявляет умеренную активность с IC₅₀ в диапазоне 24.2 – 42.5 мкМ. Соединение **3а** обладает меньшей активностью в отношении опухолевых клеток с IC₅₀ в диапазоне 69-149 мкМ.

В результате проведенного исследования было отмечено, что исследованные КС на наноалмазах имеют более высокую селективность действия, но обладают меньшей цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, поскольку для условно-нормальных фибробластов кожи они безопасны.

Таблица 4. Анальгетическая и жаропонижающая активность соединений **10**

Соединение	Анальгетическая активность	Влияние на антителогенез	Жаропонижающая активность					
	Отдергивание лапы, с (n=6)	Число АОК в селезенке (lg/орган) (т = 6)	Исходная температура °С (n=6)	Температура при лихорадочной реакции через 3 ч после введения пирогенала, °С	Изменение температуры (°С) под влиянием изучаемых веществ			
					3,5 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Контроль	14±0,20	4,7500	37,3±0,44	37,6±0,41	39,3±0,21 (+0,6)	39,4±0,19 (+0,7)	39,5±0,39 (+0,8)	39,4±0,32 (+0,7)
10а	19±0,51*	4,1509*	36,5±0,60	37,5±0,15	37,4±0,72 (-0,5)	37,6±0,5 (+0,2)	38,6±0,53 (+1,2)	39,2±0,28 (+1,7)
10б	14,5±0,49	3,9078*	37,4±0,35	37,2±0,35	37,4±0,58 (-0,2)	37,7±0,28 (+0,2)	38,3±0,61 (+0,7)	38,8±0,49 (+1,2)
10в	14±0,68	4,5231	36,7±0,25	37,5±0,60	37,6±0,06 (-0,5)	37,7±0,12 (-0,4)	37,8±0,11 (-0,3)	38,1±0,06 (0)
10г	13,75±0,57	4,5393	36,8±0,70	37,4±0,60	37,1±0,35 (-0,3)	37,2±0,35 (-0,2)	38,2±0,32 (+0,8)	38,4±0,15 (+1,0)
10д	15±1,11	4,1066*	37,1±0,06	37,6±0,19	37,0±0,10 (-0,5)	37,2±0,21 (-0,3)	37,7±0,05 (+0,2)	38,3±0,5 (+0,8)
10е	14,75±0,92	4,0359	37,3±0,41	37,6±0,41	37,2±0,20 (-0,4)	37,6±0,38 (0)	38,1±0,38 (+0,5)	38,6±0,38 (+1,0)
Метамизол натрия¹	16±3,02	-	-	-	-	-	-	-
Ацетилсалициловая кислота²	-	-	37,1±0,26	37,8±0,40	37,6±0,32 (-0,2)	37,7±0,57 (-0,1)	38,8±0,80 (+0,5)	38,6±0,15 (+0,8)

*p< 0,05 по сравнению с контролем

Примечание: ¹- субстанции 93 мг/кг, ED50, ООО «ФармХимКомплект», ²- субстанции 50 мг/кг, ООО «ФармХимКомплект»

Таблица 5. Концентрации полумаксимального ингибирования роста (CC_{50} и IC_{50} , мкМ) соединений для условно-нормальных и опухолевых клеток человека. Средние значения \pm стандартное отклонение

Шифр	Клеточные линии									
	<i>MCF-7</i>	<i>HSF</i>	<i>M-14</i>	<i>PC-3</i>	<i>NCI-H322M</i>	<i>SNB-19</i>	<i>A-498</i>	<i>HCT-116</i>	<i>MDA-MB 231</i>	<i>OVCAR</i>
3a	149	>250	>250	69	149	86.2	111	92	134	>250
7	34.7	>250	>250	19	192	22.2	28	37	12.2	>250
8б	34.7	>250	223	42.5	35.5	31.2	30.9	39.3	24.2	>250
DOX ¹	0.125± 0.05	0.8± 0.01	0.14± 0.09	0.1± 0.06	0.15± 0.07	0.1± 0.02	0.1± 0.0	0.08± 0.03	0.2± 0.1	0.15± 0.07

Примечание: ¹ - лиофилизированный порошок для инъекций 0.01, ООО Верофарм

Эти данные не учитывают процент иммобилизации, навески брали относительно доксорубина. При учете процента адсорбции на поверхность ДНА активность увеличивается на порядок.

Глава 4. Экспериментальная часть

В главе приведены общие методики синтеза и проведения биологических испытаний, физико-химические и спектральные характеристики соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые показано, что взаимодействие гидразонов α,β -непредельных альдегидов с ТЦЭ приводит к продуктам [2+2] циклоприсоединения, а не к [2+4], как указано в литературе.

2. Реакция тетрацианэтилена с метиловыми эфирами ацилпировиноградных кислот приводит через новую перегруппировку к неописанным ранее метиловым эфирам 3-ацил-4-циано-5-(дициано-метил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоновых кислот.

3. Изучены реакции непредельных альдегидов с 1-(2-оксоциклогексан)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилом. Общим структурным элементом образующихся соединений является фрагмент 10-иминотетра-гидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН) трикар-бонитрила.

4. Выявлено, что при взаимодействии оротового альдегида с 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилом в результате быстрых внутримолекулярных каскадных реакций образуется цианопроизводное урацила, аннелированного со сложной гетероциклической системой.

5. Впервые осуществлена адсорбционная иммобилизация органических нитрилов на поверхность ДНА и изучена цитотоксическая активность, полученных кандидатов в субстанции. КС **7** и **8б** на ДНА проявили умеренную активность с IC_{50} в диапазоне 12.2-37 мкМ и 24.2 – 42.5 мкМ соответственно.

6. Для углубленного изучения фармакологической активности предлагаются:

– 2-((3,3,4,4-тетрациано-8,8-диметилтрицикло[5.1.1.0^{2,5}]-нонан-2-ил)метилен)гидразин-1-карботиоамид (**3a**) и 2-(тиофен-2-ил)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрил (**8a**), обладающие антипролиферативной активностью на уровне или выше препаратов сравнения;

– метил 6-амино-5-циано-3-(4-метоксибензоил)-4-(4-(метокси-карбонил)-фенил)-4Н-пиран-2-карбоксилат (**10a**) и метил 6-амино-5-циано-3-(фуран-2-карбонил)-4-(4-(метоксикарбонил)-фенил)-4Н-пиран-2-карбоксилат (**10b**) с анальгетическим и жаропонижающим действием соответственно.

7. Установлено, что соединения с этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильным фрагментом среди прочих оказывают значительное негативное влияние на пролиферацию измененных клеток. Циклобутаны, циклогексены и хинолины, содержащие данный фрагмент преимущественно активны в отношении клеток лейкемии. Максимальный процент ингибирования клеток данной линии составил 88.4%. Что, возможно, указывает на новую фармакофорную группу в цианоорганических цитостатиках.

Рекомендуется внедрить методики синтеза, полученные спектральные данные, доказательства структуры синтезированных соединений в учебный процесс по химическим дисциплинам и научно-исследовательскую работу вузов.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в дальнейшем направленном поиске и создании новых биологически активных соединений на основе карбо- и гетероциклических карбонитрилов, перспективных для фармацевтической разработки.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ

*Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях,
рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:*

1. Марьясов М.А. Синтез и противомикробная, анальгетическая, жаропонижающая и иммуностропная активность метил 3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4Н-пиран-2-карбоксилатов / М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, В.Л. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50. – № 8. – С.22-25.
2. Марьясов М.А. Антипролиферативная активность цианозамещенных пиранов и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов / М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, В.П. Шевердов, О.Е. Насакин // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50. – № 12. – С.26-27.
3. Шевердов В.П. Реакция метил-2,4-диоксобутаноатов с тетрацианоэтиленом / В.П. Шевердов, М.А. Марьясов., **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, О.Е. Насакин, П.В. Дороватовский, В.Н. Хрусталева // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – № 7. – С.1097-1101.
4. Насакин О.Е. Новая фармакофорная группировка в синтезе лекарственных цитостатиков / О.Е. Насакин, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, М.А. Марьясов, Е.С.

Илларионова, А.В. Еремкин, В.П. Шевердов, П.И. Федоров // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С.50.

5. Насакин О.Е. Нанотрубки и наноалмазы – переносчики цианоорганических субстанций / О.Е. Насакин, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, М.А. Марьясов, Е.С. Илларионова, А.В. Еремкин, В.П. Шевердов, П.И. Федоров // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С.50-51.

6. Шевердов В.П. Реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с α,β -непредельными альдегидами / В.П. Шевердов, М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, О.Е. Насакин, П.В. Дороватовский, В.Н. Хрусталева // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 3. – С.350-356.

7. Марьясов М.А. Синтез и антипролиферативная активность 3-((R-гидразино)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и 3-((2-R-гидразино)метил)-6-метилциклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, О.Е. Насакин, К.А. Лысенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – № 3. – С.11-15.

Монография

8. Шевердов В.П. Проблема рака и карбонитрилы: монография / В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. Ун-та, 2017. – 176 с.

Патент

9. Пат. № 2700928 РФ, С07D207/34, С07D405/12, С07D409/12. Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-дицианометилен-2-гидрокси-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов / **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, Е.С. Илларионова, М.А. Марьясов, О.Е. Насакин, В.П. Шевердов; заявитель и патентообладатель Илларионова Е.С. (RU). – Заявл. 07.03.2018; опубл. 24.09.2019.

Материалы конференций:

10. Шевердов В.П. Противомикробная, анальгетическая, жаропонижающая активность метил 3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4h-пиран-2-карбоксилатов / В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, Е.С. Илларионова // ОргХим-2016: тез. докладов кластера конференций по органической химии. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. – С.688.

11. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Новые цитотастики на основе цианосодержащих пиранов и их активность / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, М.В. Данилова, Е.С. Илларионова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сб. материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2016. – С.41-43.

12. Шевердов В.П. Антипролиферативная активность цианосодержащих гетероциклов / В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)** // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тез. докладов в 5 т. – Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2016. – С.628.

13. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Антипролиферативная активность 1,2,5,6,7,8-гескагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов и 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.01.6]додекан-7,8,8-трикарбонитрилов / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, А.В. Еремкин, М.И. Казанцева // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы научно-практической

конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПГФА. – Пермь, ПГФА, 2016. – С. 82-84.

14. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Реакция метил 2,4-диоксабутаноатов с тетрацианоэтиленом – новый подход к синтезу биодоступных пирролов / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, В.П. Шевердов, А.В. Еремкин, М.И. Казанцева, О.Е. Насакин // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПГФА. – Пермь, ПГФА, 2016. – С. 84-86.

15. Шевердов В.П. Этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил в реакции с тиосемикарбазоном кротонового альдегида / В.П. Шевердов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, Е.С. Илларионова, О.Е. Насакин // Современные проблемы науки и фармации: сб. материалов VI всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. – С.232-233.

16. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с оротовым альдегидом / В.В. Давыдова, В.П. Шевердов, Е.С. Илларионова, О.Е. Насакин // Современные проблемы науки и фармации: сб. материалов VI всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. – С. 203-204.

17. Насакин О.Е. Цианосодержащие органические соединения на наноалмазах в качестве цитостатиков / О.Е. Насакин, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, Е.С. Илларионова, М.А. Марьясов, В.П. Шевердов, А.В. Еремкин, Р.Ю. Яковлев // Современные проблемы науки и фармации: сб. материалов VI всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. – С. 177-178.

18. **Давыдова В. В. (Андреева В.В.)**. Детонационный наноалмаз как средство доставки цианоорганических субстанций / В.В. Давыдова, М. А. Марьясов, Д. К. Насакина // Научному прогрессу – творчество молодых: материалы XIII международной молодежной научной конференции по естественно-научным и техническим дисциплинам. – Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2018. – Ч. 1. – 115-117 с.

19. Марьясов М.А. Цитостатики на наноносителях / М.А. Марьясов, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, А.В. Еремкин, О.Е. Насакин // 71-ая Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием: сб. материалов конференции. – Ярославль: Издат.дом ЯГТУ, 2018. – С.506-508.

20. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Наноалмазы как идеальные наноносители для цианосодержащих цитостатиков / В.В. Давыдова, Е.С. Илларионова, М.А. Марьясов // Перспективы развития фундаментальных наук: сб. трудов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2018. – С. 207-209.

21. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Детонационный наноалмаз как средство доставки лекарственных веществ / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, В.П. Шевердов, О.Е. Насакин // Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды: сб. материалов VII Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2018. – С. 99-100.

22. Maryasov M.A. Cytostatics on nanositors / М.А. Maryasov, **V.V. Davydova (V.V. Andreeva)**, О.Е. Nasakin, Е.С. Illarionova, V.P. Sheverdov, А.V. Eremkin //

Фармобразование–2018: материалы 7-й Международной научно-методической конференции. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2018. – С. 519-522.

23. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Цитостатики на наноносителях. Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, О.Е. Насакин, Е.С. Илларионова, А.В. Еремкин, В.П. Шевердов // Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии: сб. научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Москва: Эвенсис, 2018. – С. 46-48.

24. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Нанофармация на цианосубстанциях / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, А.В. Еремкин // XIII Международная (XXII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: сб. тезисов. – Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова, 2018. – С. 231.

25. **Davydova V. V. (Andreeva V.V.)** New pharmacophoric grouping in synthesis of cystostatic medicines / V.V. Davydova, M.A. Maryasov, E.S. Illarionova, A.V. Eremkin, V.P. Sheverdov // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student. – Kharkiv: NUPh, 2018. – P.12.

26. Илларионова Е.С. Нанофармация – прорыв в создании "бюджетной" терапии рака / Е.С. Илларионова, Д.К. Насакина, **В.В. Давыдова (В.В. Андреева)**, О.Е. Насакин // 72-ая Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием: сб. материалов конференции. – Ярославский государственный технический университет, 2019. – С.249-251.

27. **Davydova V.V. (Andreeva V.V.)** Hydrazones of α,β -unsaturated aldehydes in [2+2]-cycloaddition with tetracyanoethylene / V.V. Davydova, E.S. Illarionova, M.A. Mar'yasov, O.E. Nasakin // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry: Book of Abstracts. – Saint Petersburg, 2019. – P. 347.

28. **Давыдова В.В. (Андреева В.В.)** Наноалмаз как средство доставки цитостатиков / В.В. Давыдова, М.А. Марьясов, О.С. Королевская, О.Е. Насакин // Молодая фармация – потенциал будущего: сб. материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 388-390.